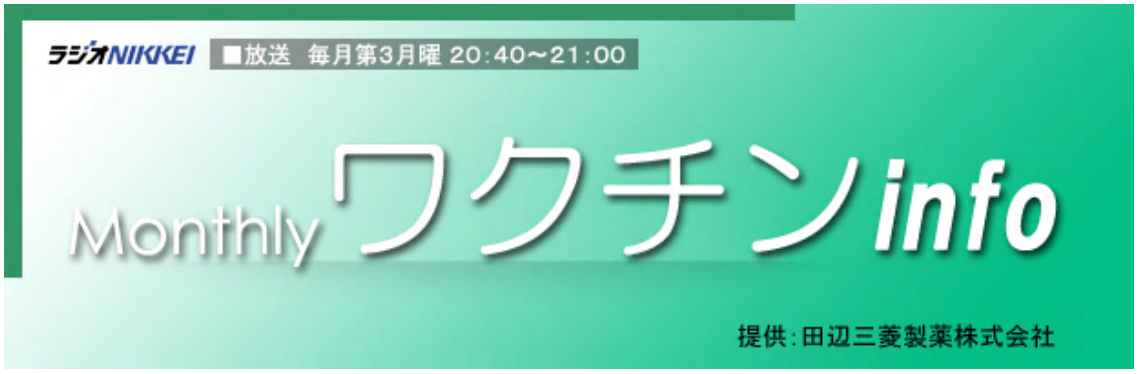


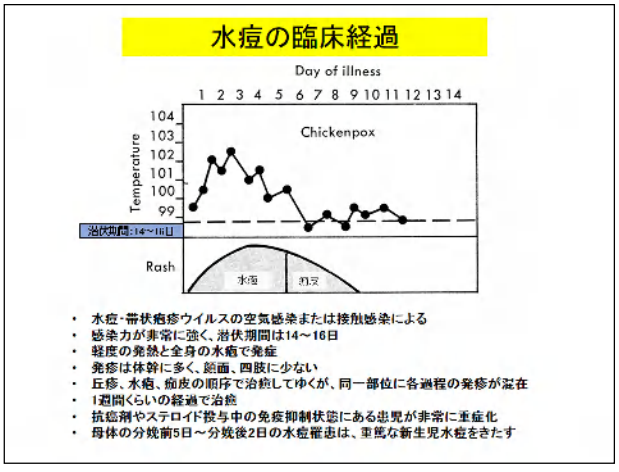
2015 年 1 月 19 日放送

「免疫不全宿主と水痘」

江南厚生病院　こども医療センター長
西村　直子

健常児における水痘

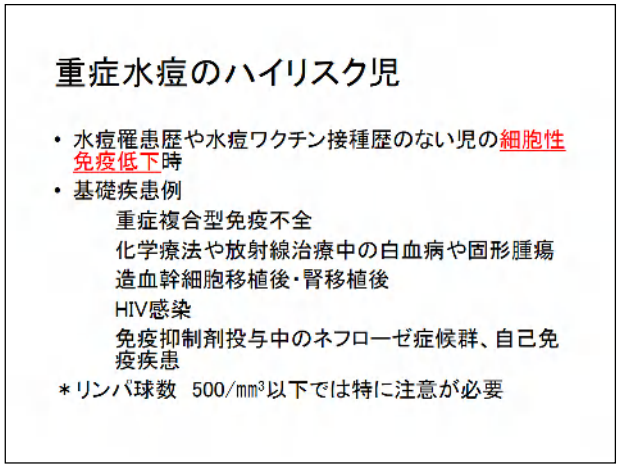
水痘の病原体は、ヘルペスウイルス科のアルファー亜科に属している水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：以下、VZV とします。）です。VZV の初感染の像が水痘で、感染力が非常に強く、90%以上の人が小児期に罹患します。感染源は水痘患児の気道分泌物や水疱内容で、空気感染または接触感染により感受性者の上気道粘膜、眼球結膜から侵入します。潜伏期間は 10～21 日（通常は 14～16 日）であり、発疹出現 1～2 日前から水疱が痂皮化するまで伝染力があるとされています。健常児における水痘の主な症状は軽度の発熱と全身の水疱疹で、発疹数は通常 250～500 個で体幹に多く、顔面、四肢に少なく分布します。皮疹は紅斑、水疱、膿疱、痂皮の順に進行しますが、様々なステージの発疹が混在することが特徴です。一般には軽症で経過することが多く、1 週間程度で自然に治癒します。合併症には、ブドウ球菌、A 群溶連菌などによる皮膚の細菌性二次感染症のほか、脳炎や急性小脳失調症などがあります。



ハイリスク児の重症水痘

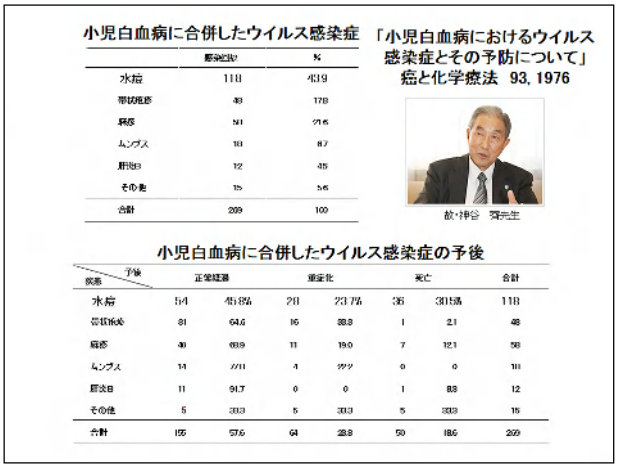
わが国では、水痘は「よくある子どもの病気」と考えられており、重い病気であるという認識はあまりされていないと思います。しかし、乳児期後期、15 歳以上、分娩前 5 日から分娩後 2 日に水痘を発症した母親から生まれた新生児、免疫不全患者は水痘が重

症化することからハイリスクとされています。VZV は細胞親和性が強く、cell-to-cell にウイルスが感染するため、ウイルス増殖の抑制には液性免疫よりも細胞性免疫が重要であります。このため、特に細胞性免疫機能の低下した宿主においては極めて重篤となり、致死的な経過をたどることが少なくありません。基礎疾患として、重症複合型免疫不全、化学療法や放射線治療中の白血病や固形腫瘍、造血幹細胞移植後・腎移植後、HIV 感染、免疫抑制剤投与中のネフローゼ症候群や自己免疫疾患などがあげられます。悪性腫瘍発症前に水痘罹患歴や水痘ワクチン接種歴がなく、化学療法中に VZV に暴露された場合、リンパ球数 500/㎜ ^{3} 以下の場合は特に注意が必要です。



ハイリスク児の水痘は宿主の免疫状態により多彩な経過を示します。潜伏期間は様々で、通常より長くなる場合もあります。出血性水痘は、水疱疹が大型で多発し、出血や壊死を伴います。経過が遷延し、数週以上にわたって新しい水疱の出現を認めることもあります。発疹消退後も色素沈着や瘢痕を残します。一方、内臓病変が主で皮膚の発疹が全くみられないか、少数の丘疹はあるが水疱形成のみられない内臓播種性水痘と呼ばれる病型は、極めて重篤な経過をとります。発症に先立ち激しい腹痛、背部痛、腰痛を訴えるのが特徴的です。画像検査や消化管内視鏡検査を行っても原因を特定できず、病初期には末梢血中の血小板数やその他の血液検査所見には異常を認めないこともしばしばあります。激しい疼痛の原因は不明ですが、VZV の増殖による網内系臓器の血管炎、出血、梗塞などが考えられています。水痘とは気づかれずに、数日の経過で肝機能障害、肺炎、脳炎、

急性骨髄性白血病の9歳女児。激しい腹痛で発症し、出血性水疱が出現した。3日後に死亡。



ショック、出血傾向などの多臓器不全が急速に出現し、発症 5 日以内に死亡する例が少なくありません。水痘患者との接触歴が明らかでない症例もあり、免疫不全宿主が原因不明の激しい腹痛・腰背部痛を訴える際には要注意です。

VZV は初感染時に知覚神経節に潜伏感染し、特異的免疫が低下する状況下で再活性化され知覚神経支配領域に帯状疱疹を発症します。ハイリスク児が帯状疱疹になった場合、全身に播種して重症化する可能性があり、水痘との鑑別が困難となります。

ハイリスク児のために開発された水痘ワクチン

1970 年代初頭、抗ウイルス薬の入手できない時代でもあったことから、水痘は悪性疾患患児の原疾患治療成績を大きく左右し、また急性白血病や悪性固形腫瘍、ステロイド治療を受けているネフローゼ症候群などの免疫不全宿主にとって致命的な疾患でもありました。弱毒生水痘ワクチン（岡株）は、1974 年に世界に先駆けてわが国で開発されたワクチンです。重症化しやすいハイリスク児の感染防止を目的として開発が進められ、1986 年にハイリスク児を主な接種対象として認可され、健常児に対する接種へと広がりました。開発当初のハイリスク児への水痘ワクチン接種成績は、すべてわが国で得られたものであり、多くのワクチンが健常者を接種対象の中心として認可されることと異なっています。このような経緯から、水痘ワクチンは水痘罹患が危険と考えられるハイリスク児にも接種可能であり、接種基準となる検査成績が添付文書に記載されています。急性リンパ性白血病患者の場合には、1）完全寛解後少なくとも 3 ヵ月以上経過していること、2）リンパ球数が 500/mm^3 以上であること、3）原則としてツベルクリン反応などの遅延型皮膚過敏反応テストが陽性に出ること、4）維持化学療法としての 6-メルカプトプリン投与を除く薬剤は、接種前少なくとも 1 週間は中止し、接種後 1 週間を経て再開すること、5）白血病の強化療法、あるいは広範な放射線治療などの免疫抑制作用の強い治療を受けている場合には、接種を避けること、というように具体的に示されています。悪性固形腫瘍の場合、摘出手術または化学療法によって、腫瘍の増殖が抑制されている状態の症例には接種が可能であり、この場合には急性リンパ性白血病に準じて接種の可否を判断します。急性骨髄性白血病、T 細胞性白血病、悪性リンパ腫に対しては、現疾病および治療薬によって一般的に高度の続発性免疫不全状態にあるため、臨床反応が出やすく抗体価の上昇も悪いことから、ワクチンの接種は勧められていません。なお、造血幹細胞移植患者に対しては、日本造血幹細胞移植学会のガイドラインにより、移植後 2 年を

急性リンパ性白血病児に対する水痘ワクチン接種基準

1. 完全寛解後少なくとも3ヵ月以上経過していること
2. リンパ球数が500/mm^{3}以上であること
3. 原則としてツベルクリン反応などの遅延型皮膚過敏反応テストが陽性に出ること
4. 維持化学療法としての6-メルカプトプリン投与を除く薬剤は、接種前少なくとも1週間は中止し、接種後1週間を経て再開すること
5. 白血病の強化療法、あるいは広範な放射線治療などの免疫抑制作用の強い治療を受けている場合には、接種を避けること

〈乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」添付文書より〉

経て免疫学的回復が得られた時期に接種することが推奨されています。ネフローゼ症候群では、原則として症状が安定している症例が接種対象となります。プレドニゾロンの投与量は 2mg/kg/日以下が望ましく、薬剤などによる続発性免疫不全が疑われる場合には、細胞性免疫能を遅延型皮膚過敏反応テスト等で確かめた後に接種を行うこととされています。

水痘ワクチン開発当初の成績では、健常小児に対して98%の抗体陽転率であり、白血病、固形腫瘍等の悪性疾患でも90%以上の抗体陽転が認められました。ハイリスク児に接種した場合、接種後14～30日に発熱を伴った丘疹、水疱性発疹が発現することがあります。このような副反応は、通常の接種では急性リンパ性白血病患者の場合約20%の発現頻度ですが、概ね軽症です。ハイリスク児への水痘ワクチン接種後に帯状疱疹を発生することがありますが、自然水痘に感染した非接種患者に比べて同等ないしは低率とされています。帯状疱疹の発生は、ワクチン接種後の副反応として発疹を認めた症例に多くみられる傾向にあります。

水痘ワクチン接種成績

	例数	副反応		軽	中	重	抗体陽転率 (IAHA法)
急性白血病	330						92.1%
寛解期接種	251	46	18.3%	36	10	0	91.1%
緊急接種	79	38	48.1%	22	15	1*	95.0%
慢性白血病	5	0					100%
悪性リンパ腫	20	8	40.0%	2	2	4*	90.0%
固形腫瘍	54	6	11.1%	5	1		90.7%
計	409	98	24.0%	65	28	5	91.9%
基礎疾患を有する者	1602	40	2.5%	40			94.1%
健康小児	2180	25	1.1%	25			98.7%

* 化学療法を中止ずに緊急接種
軽症 発疹<10
重症 発疹>50および発熱>40℃
中等症 上記の中間の症状

厚労省 水痘ワクチン研究班, 1984

水痘ワクチン接種後の急性白血病児の発疹(水疱)の有無とその後の帯状疱疹の発生率との関係

ワクチン接種後発疹の出現	+ 83人	− 247人	計 330人
うち帯状疱疹発生者数 接種後年数			
～1	7	3	10
1～2	5	2	7
2～3	0	0	0
3～4	0	0	0
4～5	1	0	1
計	13	5	18
帯状疱疹発生率	15.7%	2.0%	5.5%
のべ観察月数	3,217月	10,894月	
1年間100人あたりの発生数	3.13人	0.46人	

(Takahashi et al. Adv Exp Med Biol 278, 1990)

現在では、小児悪性疾患の治療が複雑化し、ワクチン接種の時期・適応の判断が困難となったことと同時に、抗ウイルス薬が開発・実用化され、有効な治療法があることからハイリスク児への接種はあまり行われなくなりましたが、ハイリスク児の水痘感染の危険性を減じるために、両親、兄弟などハイリスク児と密に接触する感受性者も接種対象となっています。

VZV暴露後対策と治療

わが国では、毎年水痘の流行が繰り返されており、ハイリスク児の入院している小児病棟内で予期せず水痘が発生し、院内感染対策上問題となることもまれではありません。感受性者が家族内や病棟内で発生した水痘や帯状疱疹などVZV感染に暴露した場合、3

日以内に水痘ワクチンを緊急接種することができます。皮下注射でワクチン株のウイルスを投与することにより、野生株よりも早く免疫誘導が行われるため発症防止または症状の軽症化に効果があるのです。いつ感染が起こったかわからない場合や免疫機能が特に障害を受けていると思われるなどの理由でワクチン接種ができない場合、経口アシクロビルの予防投薬を行います。暴露後7日からアシクロビル40～80mg/kg/日、分4を内服します。健常児とは異なり潜伏期が長くなるため、2～3週間の長期投与が必要とされています。しかし、ハイリスク児に対する暴露後予防としての投与量や投与期間などは十分なコンセンサスが得られていないのが現状であり、有効性の評価も含めた臨床試験の実施が望まれます。その他の対策として、暴露後72～96時間以内であれば、海外では受動免疫として水痘帯状疱疹免疫グロブリン製剤の筋注が用いられますが、わが国では市販されていないため免疫グロブリン製剤の静注が代用されています。

ハイリスク児が水痘を発症した場合、可能な限り速やかに治療を開始すべきであります。アシクロビルの経静脈投与が必要であり、1回量5～10mg/kgを8時間毎に5～8日間用いることが多いです。肝機能障害、肺炎、腎不全、DIC、中枢神経合併症などに十分に注意を払う必要があります。

ハイリスク児におけるVZV暴露後対策

	投与量	投与時期・期間
水痘ワクチン緊急接種	0.5ml	72時間以内
抗ウイルス薬		
アシクロビルまたはバラシクロビル内服*	半量～通常量	暴露後7～9日から1週間(2～3週間?)
受動免疫		
水痘帯状疱疹免疫グロブリン(varicella zoster immunoglobulin)筋注	250～750mg(本邦未承認)	72～96時間以内
免疫グロブリン製剤点滴静注*	400mg/kg	

*保険適応外

水痘ワクチンの定期接種

わが国において、水痘ワクチンは任意接種として接種が行われてきたため、その接種率が 30%台と低く、水痘患者数の減少には至っていません。小児科定点から毎年 25 万人前後の患者が報告されており、わが国全体で毎年 100 万人を超える水痘患者の発生と、数千人規模の入院例、20 人弱の死亡例があると推定されています。しかし、2014 年 10 月から水痘ワクチンの 2 回接種法が定期接種となり、今後の水痘患者数の著しい減少が期待されています。水痘が重症化しやすいハイリスク児に対しては水痘ワクチンを接種できない場合もあり、彼らを VZV 感染症の脅威から守るためには、集団免疫効果を高めて社会で水痘が流行しないようにすることが最も有効な対処策であります。また、個人防御という意味では、接種対象年齢でワクチン接種を確実に行うことで、基礎疾患を発病する前に免疫を獲得しておくことも重要です。

まとめ

有効な抗ウイルス剤のある現在でも、水痘に対する免疫のない急性白血病や悪性固形腫瘍の小児やステロイドなど免疫抑制剤投与中の免疫不全宿主が水痘に罹患すると、重症化し死に至ることもあります。水痘ワクチンは一定の条件を満たせば、これらのハイリスク児にも接種可能なワクチンですが、定期接種によりワクチン接種率を 90%以上に高めることでわが国の水痘流行を抑制し、ハイリスク児を感染暴露から守ることが何よりも重要であります。